Über die Wirkung

des

Cocaïns und Hyoscins auf die psychomotorischen Centren.

INAUGURAL-DISSERTATION

der

Medicinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Karl Starke

aus Görlitz.

Jena,

Druck von B. Engau.

1896.

Genehmigt von der medicinischen Facultät der Universität Jena auf Antrag des Herrn Professor Dr. Leubuscher.

Jena, den 16. Juni 1896.

Prof. **Gärtner,**
d. Z. Dekan.

Mit den Blättern des Erythroxylon coca sowohl als mit dem 1859 zuerst von Niemann isolierten Cocaïn, dessen örtlicher anästhesierender Einfluss so hohe praktische Bedeutung erlangt hat (durch v. Schroff, Moréno, v. Anrep, Freud, und besonders Koller), sind in den letzten 3 Dezennien viele Versuche gemacht worden, um zu einem Urteil über die verschiedenen Wirkungen dieses Alkaloïds auf das centrale Nervensystem zu gelangen, die von Reisenden zum Teil überschwänglich geschildert wurden. Das Cokakauen mit Pflanzenasche oder Kalk dient einem grossen Teil der südamerikanischen Bevölkerung als tägliches, unentbehrliches Genussmittel, das von den Spaniern schon bei der Eroberung von Peru angetroffen, von den alten Inkas zu einem förmlichen Kultus erhoben war. Es soll im Stande sein, das Bedürfnis nach Nahrung lange zu unterdrücken und den Körper gegen Müdigkeit bei Strapazen unempfindlich zu machen. Die Resultate, die die verschiedenen Autoren durch Selbstversuche erlangt haben, stimmen mit diesen Angaben nur zum Teil überein. Die älteren Beobachter, v. Schroff (62), Fronmüller und Ploss (63), berichten schon bei kleinen Gaben (0,01) von Cocaïn

über Depression des Nervensystems, Neigung zur Lässigkeit und Schlaf, daneben Kopfschmerzen, Verminderung des Gedächtnisses, Schwindel, Ohrensausen. Nach ihnen gehört also das Cocaïn zu den narkotischen Mitteln. Andere Autoren, Mantegazza, Moréno, Marvaud, Rossier und Demarle, geben nach Kauen von kleinen Mengen Cocablätter (4,0—8,0) als erste hauptsächliche Erscheinungen an eine Aufregung des Nervensystems, Anregung zu geistiger und körperlicher Thätigkeit, hastiges Schreiben und Sprechen, Drang zum Laufen, Steigerung der Muskelkraft und Unempfindlichkeit für Ermüdung, sodass sie ganze Nächte wachend zubringen konnten. Nach grösseren Gaben stellte sich zunächst eine ausserordentliche Steigerung der Gehirnthätigkeit ein, hastiger Bewegungstrieb, Zittern, später Neigung zur Unbeweglichkeit, Gefühl des Wohlbehagens, Schwerfälligkeit im Schreiben und Sprechen, Schwere des Kopfes und Schläfrigkeit. Ähnliche Beobachtungen machte Freud nach Einnehmen von salzsaurem Cocaïn (0,05 — 0,1) an sich und anderen Gesunden: Erst Gefühl der Leichtigkeit, Aufheiterung, etwas Mattigkeit, Hitzegefühl oder Schwindel, dann Erhöhung der Arbeitsfähigkeit, „Nahrungs- und Schlafbedürfnis sind wie weggewischt," die motorische Kraft ist erhöht. Es besteht jedoch bei manchen Personen eine individuelle Empfindlichkeit gegen das Mittel, indem sie bei obigen Dosen in einen Rauschzustand versetzt werden, verbunden mit Pulsbeschleunigung, Trockenheit der Schleimhäute, Mydriasis, Dyspnoe, Erbrechen, Ideenflucht, Hallucinationen, Sprachstörungen, in schweren Fällen mit Betäubung und Kräm-

pfen, Erscheinungen, die auch Mantegazza und Hepburn bei sehr grossen Dosen beobachteten. Die toxischen Wirkungen sind im Ganzen von kurzer Dauer, indem mehrstündiger Schlaf ohne Nachwehen folgt.

Die Wirkung mehr oder weniger toxischer Dosen des Cocaïns auf das Centralnervensystem von Tieren ist ebenfalls von einer ganzen Reihe von Forschern untersucht worden (v. Schroff, Moréno, Nikolsky, Danini, Bennet, v. Anrep, Vulpian, Laborde). Von besonderem Interesse sind die Beobachtungen v. Anrep's (1879), die er in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren an Kalt- und Warmblütern machte, und welche ich kurz anführen will. Bei Fröschen rufen kleine Gaben (0,001—0,002) subkutan injiciert bisweilen lebhafte Erregung hervor, die sich durch unaufhörliche mächtige Sprünge und lautes Quaken, sowie durch starke Zunahme der reflektorischen Erregbarkeit kundgiebt. Nach 10—12 Minuten kehren die Tiere zum vollständigen Normalbefinden zurück. Mittlere Gaben (0,005—0,01) bewirken im Beginn eine starke Erregung, dann aber wird der Frosch ruhig, die Schwäche nimmt rasch zu, und die Reflexbewegungen verschwinden. Grosse Gaben (0,02—0,04) lähmen sofort. — Bei Kaninchen rufen erst Gaben von Centigrammen allgemeine Wirkungen hervor. Gleich nach der Einspritzung einer kleinen Gabe (0,015—0,022 pro kg.) bemerkt man rasch vorübergehende Unbeweglichkeit des Tieres als erstes Symptom. Dann folgt ein Aufregungsstadium. Das Kaninchen beginnt zu laufen, zu springen, spitzt die Ohren und kehrt in 1—2 Stunden allmählich zu seinem frühe-

ren Verhalten zurück. Grössere Gaben (0,03—0,05) rufen in erster Linie dieselben Erscheinungen hervor. Bald aber wird das Tier wieder unbeweglich, zittert und atmet beschleunigt. Allmählich werden die Extremitäten schwach, erst die hinteren, dann die vorderen. Das Kaninchen liegt dann zitternd auf dem Bauch und fällt schliesslich auf die Seite. Es verfällt in Kaubewegungen, Schnarchen, zuweilen in Schwimmbewegungen und allgemeine klonische Krämpfe. Nach 15—45 Minuten wird das Tier etwas ruhiger. — Gaben von 0,06—0,075 pro kg. wirken ähnlich, doch stärker. Die Lähmung der Extremitäten kommt schneller, die Krämpfe werden stärker und haben zuweilen tetanischen Charakter. Es treten auch immer Kaubewegungen, Pendelbewegungen mit dem Kopfe, langdauernde Schwimmbewegungen, sehr oft Opisthotonus und zuweilen der Epilepsie ähnliche Bilder auf. Alle diese Bewegungen und Krämpfe kommen immer stossweise nach Intervallen zuerst von kurzer Dauer. Dann werden diese Ruhepausen immer grösser und die Krämpfe schwächer. Die Entgiftung entsteht erst nach einigen Stunden, auch bleibt noch längere Zeit Mattigkeit sichtbar. Bei Gaben von 0,1 pro kg. tritt der Tod einige Stunden, zuweilen auch einige Minuten nach der Vergiftung unter Atemlähmung und sehr heftigen Krämpfen ein. Von grossem Interesse sind die Beobachtungen nach Cocaïnvergiftung an einem ruhigen Hunde, welche den Einfluss des Cocaïns auf die seelischen Funktionen deutlich erkennen lassen. Nach Injektion von 0,01 pro kg. wurde der Hund fast sofort wie umgewandelt. Er machte Bewegungen wie z. B. ein Hund, der seinen lange

verreisten Herrn wiedersieht. Das Eigentümliche des Zustandes bestand jedoch darin, dass der Hund nicht wie ein normaler solche Bewegungen nur kurze Zeit machte, sondern dieselben stundenlang unaufhörlich fortsetzte. Legt man die Hand auf den Kopf oder Rücken des Hundes, so gelingt es wohl, ihn ruhig zu halten, jedoch verrät die Fortdauer der Atmungsbeschleunigung den Zustand der Aufregung, in dem sich das Tier befindet. Nach 1—3 Stunden wird es allmählich normal, ohne Erschöpfung zu zeigen. — Auf 0,015 pro kg. reagiert der Hund viel heftiger. Zunächst zeigt er eine Angst und Furcht, die sich in seinem ganzen Wesen ausdrückt, als ob er unter dem Einfluss gewaltiger Hallucinationen stehe. Der Hund erkennt die Umgebung nicht mehr, zittert, bellt, heult kläglich, seine Augen auf irgend einen Gegenstand gerichtet. Plötzlich macht die Unbeweglichkeit einen ausserordentlichen Antrieb zu den heftigsten Bewegungen Platz. Das psychische Befinden hat sich geändert. Der Hund wird auf die exaltierteste Weise freundlich, liebkosend und lustig. In diesem Stadium bemerkt man noch andere Cocaïnwirkungen, erhöhte Reflexe, Beschleunigung der Atmung und Herzthätigkeit, Pendelbewegungen des Kopfes, Schwimmbewegungen der Extremitäten. Allgemeine, unaufhörliche und ungeregelte Muskelzuckungen beweisen, dass auch alle anderen Nervencentren wie vier Hügel, Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark ergriffen sind. Diese Vergiftungserscheinungen laufen in 3—4 Stunden ab und machen das Tier müde und schläfrig. Nach wenigen Stunden Schlaf tritt wieder vollkommenes Wohlbe-

finden ein. Noch grössere Gaben, 0,02 auf das kg., bewirken eine enorme Erregung der Psyche und der muskulomotorischen Apparate; sie wird jedoch bald durch grosse Schwäche der Muskulatur abgelöst, das Tier vermag nicht mehr aufzustehen und hat Atembeschwerden. 20 Minuten nach Beginn der Vergiftung entstehen heftige klonische Krämpfe, das Bewusstsein geht endlich verloren. Der Körper kommt eine Stunde lang keinen Augenblick zur Ruhe. Nun erst treten immer länger werdende Pausen ein, und nach 3—4 Stunden beginnt allmählich die Erholung; jedoch bleiben diesmal Schläfrigkeit und Gleichgiltigkeit gegen alles ziemlich lange bestehen.

Somit sind im Allgemeinen nach v. Anrep Frösche gegen Cocaïn empfindlicher als Warmblüter und von diesem Pflanzenfresser weniger empfindlich als Fleischfresser.

Bezüglich der bei Cocaïnvergiftung auftretenden Krämpfe fand Danini, dass der Grund derselben in der Reizung der Medulla oblagata liege, da nach Durchschneidung der letzteren zwischen Occiput und erstem Halswirbel keine Krämpfe wahrgenommen werden. v. Anrep fand dasselbe und machte ausserdem im Gegensatz zu Danini die Beobachtung, dass, obgleich nach Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem 6. und 7. Wirbel die Krämpfe in den hinteren Extremitäten schwinden, die Reflexe bedeutend erhöht werden, viel bedeutender als bei den Controlltieren. Hieraus zieht v. Anrep den Schluss, dass die reflektorische Thätigkeit des Rükkenmarks erhöht wird.

Detaillierte Versuche in Betracht der Wirkung des

Cocaïns auf die psychomotorische Sphäre stellte zuerst Tumass (1886) an. Er geht zunächst von den Versuchen aus, angestellt mit den verschiedenen Mitteln: Äther, Morphium (Hitzig 1874), Chloroform (Ferrier), Amylnitrit (Crichton Browne), Atropin, Bromkali (Albertoni 1882), welche fast ausschliesslich derart ausgeführt wurden, dass die wirksame Substanz zuerst vom Organismus absorbiert werden musste, um darauf diese oder jene Wirkung zu äussern. Bei der Bestimmung der Wirkung des Bromkali wurde z. B. folgender Versuch angestellt: Vor der Injektion wurde ein zur Erreichung eines gewissen Effektes genügend starker Faradisationsstrom auf die blossgelegten motorischen Rindencentra des Vorderbeins eines Hundes angewandt. Als darauf die Wirkung des gegebenen Mittels eintrat, wurde abermals ein Strom appliciert, und je nachdem der vorige verstärkt oder geschwächt werden musste, auf das Fallen und Steigen der Reizungsfähigkeit der Centra geschlossen. Dieses ist natürlich nur bedingungsweise statthaft. Denn wenn zur Erhaltung eines gleichen Effekts die Stromstärke geändert werden musste, so entsteht jedesmal die Frage, ob sich die Funktionen der psychomotorischen Centren wirklich deshalb veränderten, weil speciell auf letztere das zu erprobende Mittel einwirkte, oder ob sie vielleicht ihre frühere Energie beibehielten, nicht aber imstande sind, wie früher zu funktionieren, weil die Leistungsfähigkeit der zwischen ihnen und den Muskeln liegenden Nervenstationen einen anderen Grad erreichte. Es kann verschiedene Wege geben, um diese Frage zu entscheiden. Erstens, wenn

der Beweis gelingt, dass die Leiter bis zu den Muskeln und diese selbst von dem zu erprobenden Mittel intact bleiben, so muss der bei der Reizung der Psychomotoren erhaltene Effekt ausschliesslich der veränderten Funktion dieser letzteren zugeschrieben werden. Zweitens lässt sich dasselbe Mittel lokal auf die Centren anwenden, ohne dabei die Leiter zu tangieren. Es ist offenbar, dass der auf diese Weise erhaltene Effekt vollständig der Veränderung der Funktionen der psychomotorischen Centren zugeschrieben werden muss. Der erste Weg wurde, soweit bekannt, zuerst von Bubnoff und Heidenhain (1881) eingeschlagen. Sie beobachteten, dass während gewisser Perioden nach Vergiftung durch Morphium und Chloral die graue Substanz vollständig zu reagieren aufhört, sogar bei Anwendung starker Ströme, während die darunterliegende weisse Substanz auf Reizungen mit gewöhnlichen Muskelzuckungen reagiert. In einer anderen Versuchsreihe gelang es ihnen, einen durch Reizung der grauen Substanz hervorgerufenen epileptischen Anfall durch Entfernung des gereizten Teiles auf operativem Wege zu unterdrücken. Tumass schlug den direkten Weg nach dem Vorgange von Richardson ein, welcher lokale Anästhesie der Gehirnsubstanz durch Äther bereits hervorgerufen hatte. Dieser Weg bestand in vorsichtigem Bestreichen der psychomotorischen Centra mit Cocaïnlösungen mittelst eines Haarpinsels. Das geschah, nachdem an den blossgelegten psychomotorischen Centren der Vorderpfotenextensoren von Hunden die normale Erregbarkeit durch 3—4malige Bestimmung derjenigen Stromstärke festgestellt worden war, bei welcher

noch ein schwacher sichtbarer Effekt erhalten wurde. Zur Reizung wurde ein Element Grené und der Schlittenapparat von Du Bois-Reymond angewandt. Bei Anwendung von starken 4procentigen bis zu den schwächsten 0,005procentigen Cocaïnlösungen erhielt nun Tumass stets nur einen höheren oder niederen Grad von Depression der psychomotorischen Centren. Nach Bestreichen mit 4 % Cocaïnlösung mussten z. B. die Spiralen einander um 3 cm genähert werden. Das Fallen der Erregbarkeit dauerte etwa 15 Minuten, und diese stieg darauf allmählich an, ohne sogar nach 45 Minuten die Norm zu erreichen. Ein abermaliges Bestreichen mit Cocaïn hatte wiederum Sinken der Erregbarkeit zur Folge, ein weniger starkes und langsameres, welches auch bald wieder schwand. Selbst bei den schwächsten Concentrationen der Lösungen wurde in keinem Versuche Erhöhung der Reizbarkeit der psychomotorischen Centren beobachtet, sondern im Gegenteil Fallen derselben, sodass eine Annäherung der Spiralen um 1—1½ cm nötig war.

Ferner wurde eine Versuchsreihe angestellt, um die Wirkung der Benetzung der Gehirnrinde auf das Entstehen epileptischer Anfälle zu bestimmen. Versuche dieser Art ergaben analoge Resultate, nämlich das Benetzen gewisser Teile der psychomotorischen Centren mit Cocaïn schwächte die Funktionen der letzteren in solchem Grade, dass es notwendig war, den Faradisationsstrom in hohem Masse zu verstärken, um epileptische Krämpfe hervorzurufen. Beim Benetzen mit einer starken Lösung, z. B. 4 %, war es sogar zuweilen vollständig unmöglich, charakteristische Anfälle hervorzurufen,

obgleich alle Stromkraft des Apparates angewandt wurde, wobei dieselbe derart stark war, dass sie schwer von den Händen ertragen werden konnte. Natürlich spielte der Unterschied in den Dosen wie auch bei den früheren Versuchen eine grosse Rolle. Hierbei entstand die Frage, ob vielleicht nicht die psychomotorischen Centren, sondern die darunterliegende weisse Hirnsubstanz dabei angegriffen war. Versuche erwiesen in der That, dass unter dem Einfluss der Benetzung mit Cocaïnlösungen nur die oberflächlichen Teile der Gehirnrinde anästhesiert werden, die tiefer gelegenen aber intakt bleiben. Wo es Tumass nicht gelang, epileptische Krämpfe durch Reizung der Hirnrinde hervorzubringen, da erhielt er durch Einstechen scharfer Elektroden auf $1^1/_2$—2 cm Tiefe oder nach Entfernung der Rinde mit einem scharfen Messer durch Reizung der darunter befindlichen weissen Substanz ausgeprägte epileptische Krämpfe, sogar bei bedeutend schwächeren Strömen. Ebenso traten bei gewöhnlicher Stromstärke epileptische Krämpfe auch dann auf, sobald die entsprechenden Teile der psychomotorischen Centren der entgegengesetzten Seite gereizt wurden. Alles dies weist darauf hin, dass der Effekt der Benetzung ausschliesslich lokal und kein allgemeiner ist, ferner, dass er oberflächlich bleibt und nicht in die Tiefe dringt.

Im zweiten Teil seiner Arbeit geht Tumass zu den Versuchen über, wo Cocaïn in das Blutgefässsystem injiciert wurde. Nach den oben angeführten Beweisgründen ist diesen Versuchen keine prinzipielle Bedeutung in Bezug auf die Entscheidung detaillierter Fragen zuzuschreiben.

Nach Injektion geringer Dosen (0,002—0,003 pro kg. Hund) fiel die Erregbarkeit zunächst ein wenig, um aber häufig nach 25—30 Minuten über die Norm zu steigen, sodass der Rollenabstand um 0,5 cm erhöht werden konnte. Stärkere Dosen ergaben in quantitativer Beziehung dieselben Resultate. Wenn bei Dosen von 0,01 Krämpfe eintraten, so ergaben Reizungen in den Pausen zwischen und während der Krämpfe Zuckungen der Pfote häufiger bei stärkerem Strome, seltener bei dem vorhergehenden und nie bei schwächerem. Nach Tumass können die Krämpfe im gegebenen Falle nicht durch die Erregbarkeit der Hirnrinde erklärt werden, wofür auch ein Versuch spricht, in welchem die Hervorrufung epileptischer Krämpfe durch den faradischen Strom infolge Einspritzung von 0,011 Cocaïn pro kg. 15 Minuten lang unmöglich gemacht wurde.

Tumass zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass das salzsaure Cocaïn auf die psychomotorischen Centren eine deprimierende Wirkung habe. Den Widerspruch, welcher zwischen den Erscheinungen besteht, die man bei der allgemeinen Wirkung des Cocaïns an Tieren beobachtet, wo während einer gewissen Periode Krämpfe, Erregung u. s. w. auftreten und den Erscheinungen, welche er bei lokaler Anwendung des Mittels beobachtete, erklärt sich der Autor dadurch, dass er auf Grund seiner Versuche annimmt, die Veranlassung der Erregung, welche sich hauptsächlich durch Zuckungen einer grossen Anzahl von Muskeln ausdrücke, stecke in irgend einem anderen Teile des Nervensystems, nur nicht in den psychomotorischen Centren. Eine Antwort darauf finde man zum

Teil in den oben erwähnten Versuchen von Anrep und Danini, welche für die Veranlassung der Krämpfe die Reizung der Medulla oblongata halten.

Im Folgenden habe ich mir die Aufgabe gestellt, Tumass' Versuche an Kaninchen nachzuprüfen, und bin dabei zum Teil zu wesentlich anderen Resultaten gelangt. Meine Versuche bestehen wie bei Tumass aus zwei Reihen: In der ersten wurde das salzsaure Cocaïn direkt auf das psychomotorische Gebiet eines Vorderbeins gebracht, in der zweiten subkutan injiciert, am Schluss dieser Versuche auch wieder direkt auf die Hirnrinde appliciert. Die Bestimmung der Erregbarkeit des psychomotorischen Centrums einer Vorderpfote bei dem Versuchskaninchen geschah ganz analog mit dem Schlittenapparat.

Betrachten wir den Einfluss der Cocaïnlösungen bei lokaler Applikation auf die nur noch von der Pia bedeckten kortikalen Bewegungscentren, welchen sie auf die Erhöhung und Erniedrigung der faradischen Erregbarkeit der letzteren haben, so finden wir, dass sie in erster Linie eine Erregbarkeits-Erhöhung hervorbringen.

Am deutlichsten tritt diese bei Behandlung der motorischen Rindencentren mit 10 %-Lösung in den Versuchen 1—5 zu Tage. Im ersten Versuche konnte die sekundäre Rolle zur Erreichung der Minimalzuckung um 5—35 mm von der primären entfernt werden. Nach 30 Minuten sank die Erregbarkeit ein wenig. Ein sehr deutliches Steigen der Erregbarkeit ist auch im dritten Versuch zu bemerken, das sich nach 60 Minuten durch Vermehrung des Rollenabstandes um 25 mm ausdrückt, wenn

man Rollenabstand 100 etwa als das Mittel der normalen Erregbarkeit vor der Cocaïnbehandlung annimmt; ferner auch im zweiten Teil des vierten Versuchs, wo sich der Rollenabstand nach 5 Minuten um 5 mm, und im fünften Versuch, wo er sich nach 40 Minuten um 35 mm vermehren liess. Im fünften Versuch scheint kurz nach der Aufpinselung des Cocaïns die merkwürdige Beobachtung für die gute Erregbarkeit des psychomotorischen Centrums zu zeugen, dass ein nach faradischer Reizung desselben eingetretenes spontanes Zittern der Versuchsextremität durch einen schwachen Strom unterdrückt werden konnte, ein Phänomen, auf das Bubnoff und Heidenhain zuerst aufmerksam machten, dass nämlich Reizung derselben Rindenstelle je nach der Intensität des angewandten Stromes Erregung des motorischen Apparats hervorruft, oder eine vorhandene Erregung hemmt. In den Versuchen 6—8 zeigten die psychomotorischen Centren nach Aufpinselung von 4% Lösung ein weniger deutliches Steigen der faradischen Erregbarkeit über die Norm. Im sechsten konnte der Rollenabstand nach 28 Minuten und dann wieder nach 108 Minuten um 10 mm, im siebenten nach 17 Minuten um 5 mm, im achten nach 37 Minuten um 5 mm erhöht werden. Sonst aber blieb die Erregbarkeit normal, oder sank sogar unter die Norm. Dies drückte sich im sechsten Versuch durch Verminderung des Rollenabstandes um 10 mm nach 80 Minuten, um 15 mm nach 105 Minuten aus. Zwischen hinein bemerkte man unter Auftreten spontaner Zuckungen die eben erwähnten Auffrischungen der Erregbarkeit, die bald wieder schwanden. Etwas Ähnliches zeigt der sie-

bente Versuch, Verminderung des Rollenabstandes um 20 mm nach 60 Minuten, darauf nach erneuter Pinselung des motorischen Rindencentrums mit Cocaïn Erhöhung des Rollenabstandes um 15 mm. Vielleicht ist es erlaubt, das Sinken der Erregbarkeit nach längerer Reizung und dessen Ausgleich nach erneuter Pinselung mit Cocaïn als Ermüdung und dann erfolgenden Wiederbelebung der psychomotorischen Centren zu bezeichnen. In Versuch 7 und 8 blieb die Erregbarkeit der ebenfalls blossgelegten motorischen Centren der entgegengesetzten Seite nicht ganz gleich, wenn sie auch nicht mit Cocaïn behandelt worden waren, vielmehr stieg auch ihre Erregbarkeit nach gewissen Zeiten eben so weit, und selbst noch weiter, als die der Centren auf der anderen Seite. Das lässt sich vielleicht durch unbeabsichtigtes Überfliessen des Cocaïns auf die entgegengesetzte Seite der Hirnoberfläche erklären, sodass auch diese Seite von Cocaïn beeinflusst wurde.

Noch eine andere Erscheinung ist unzweifelhaft als Ausdruck eines Erregungszustandes der motorischen Rindencentren aufzufassen, nämlich das Auftreten von lokalisierten Krämpfen der Versuchsextremität nach Applikation von Cocaïnlösungen auf deren psychomotorisches Centrum. Dieses Phänomen beweist gleichzeitig zwei Wirkungen der lokalen Cocaïnaufpinselung auf die psychomotorischen Centren einer Vorderpfote, nämlich erstens das Vorhandensein eines umschriebenen Erregungszustandes in den Centren dieser Extremität und zweitens die Lokalisation dieses Zustandes auf das psychomotorische Rindencentrum.

Denn lokalisierte Krämpfe einer Extremität können nur von dessen kortikalem Centrum ausgehen.

Dieses Phänomen war in den Versuchen mit 10 % Lösung nur in einzelnen Fällen deutlich, nämlich im vierten und fünften, unmittelbar nach der Aufpinselung der Lösung in Form eines 1—2 Minuten dauernden Zitterns der Versuchsextremität, das gleich darauf in klonische Zuckungen überging, welche sich sogleich dem anderen Vorderbein und eventuell der Gesichts-, Kau-, Rumpfmuskulatur, und schliesslich den Hinterbeinen mitteilten. Im ersten, dritten und zehnten Versuch wurden die klonischen Krämpfe sofort allgemein, sobald sie auftraten, oder teilten sich wenigstens zugleich der anderen Vorderpfote mit, wie dies im dritten Versuch der Fall war, wenn auch hier die Versuchsextremität besonders ausgiebig spontan zuckte. Deutlicher isoliert traten hingegen spontane Zuckungen der Versuchsextremität in den Versuchen 6—9 auf, etwa 20 Minuten nachdem 4 % Cocaïnlösung auf die psychomotorischen Centra gepinselt worden war. Hier beteiligten sich andere Muskelgruppen an den Zuckungen überhaupt nicht, oder erst später, so im achten Versuch nach 25 Minuten die andere Vorderpfote, indem jedoch die Versuchsextremität mit den periodisch auftretenden klonischen Krämpfen immer einige Sekunden vor der anderen begann, ferner im siebenten Versuch, aber erst, nachdem 10 % Cocaïnlösung angewandt worden war. Die Ausbreitung der spontanen Krämpfe der Versuchsextremität auf andere Muskelgebiete kann man sich teils als Irradiation der ursprünglich lokalen Rindenerregung, teils wohl auch,

zumal bei Anwendung der 10 % Lösung, als Symptom der Allgemeinvergiftung durch Cocaïn erklären. Dass in der That die erregende Wirkung des Cocaïns an Intensität und Ausbreitung bei stärkeren Concentrationen zunimmt, zeigt einerseits die bedeutend höhere faradische Erregbarkeit der Centren der Rinde bei Benetzung derselben mit 10 % Lösung, als bei derjenigen mit 4 % Lösung, andererseits die sofort oder sehr rasch eintretende Verallgemeinerung der Krämpfe bei 10 % Lösung, während sie bei 4 % Lösung überhaupt oder wenigstens lange auf die Versuchsextremität beschränkt blieben.

Mit der Annahme, dass die Krämpfe nach Aufpinselung von Cocaïnlösung auf die psychomotorische Sphäre der Hirnrinde kortikalen Ursprungs sind, stimmt auch die Beobachtung überein, dass die Krämpfe stets unter Erhöhung oder mindestens Normalbleiben der faradischen Erregbarkeit der psychomotorischen Centren auftraten, bei Herabsetzung der Erregbarkeit unter die Norm jedoch, welche unten genauer beschrieben werden soll, ganz ausblieben, oder aufhörten. Solange die Krämpfe lokalisiert waren, war die Erregbarkeit der Rinde normal, oder nur unwesentlich erhöht. Dies zeigt Versuch 6—9. Im sechsten Versuch allein finden wir bei Auftreten der lokalisierten Krämpfe eine Vermehrung des Rollenabstandes um 10 mm. Wurden die Krämpfe jedoch allgemeiner, wie es bei erstem, dritten, vierten, fünften, siebenten, achten und zehnten beschrieben wurde, so zeigte sich die Erregbarkeit der Psychomotoren meist erhöht: So im ersten, dritten, im zweiten Teil des vierten, im fünften und achten Versuch. Im ersten Teil

des vierten, im siebenten und bei Beginn der Krämpfe auch im zehnten blieb sie jedoch ungefähr auf normaler Höhe. Vielleicht ist es nicht ausgeschlossen, dass bei verallgemeinerten Krämpfen auch subkortikale Centren infolge Allgemeinvergiftung des Tieres beteiligt waren.

Unaufhaltsame Herabsetzung der faradischen Erregbarkeit der Psychomotoren unter die Norm, verbunden mit gänzlichem Aufhören oder Ausbleiben der Krämpfe, beobachten wir andrerseits bei Piaverletzungen im zweiten, dritten, vierten und dreizehnten Versuch. Die Herabsetzung der faradischen Erregbarkeit der motorischen Rindensphäre wird unten genauer erörtert werden. Auch temporäre Schwächungen derselben, begleitet von zeitweiligem Ausbleiben der Krämpfe, welche bei Wiederherstellung der Erregbarkeit wieder auftraten, können wir in einzelnen Fällen, bei denen keine Piaverletzung stattfand, bemerken, so im sechsten Versuch bei dem oben beschriebenen Ermatten der psychomotorischen Centren nach 80—110 Minuten, im siebenten nach etwa 60 Minuten.

Bei Betrachtung der Versuche findet man jedoch nicht nur Steigerung der faradischen Erregbarkeit der psychomotorischen Centren nach deren lokaler Behandlung mit Cocaïn, sondern in gewissen Fällen, wie eben erwähnt, auch Herabsetzung.

Der wichtigste, oben schon angegebene Grund ist offenbar eine zufällig eingetretene Verletzung der Pia mater, sei es, dass sie schon bei Eröffnung der Dura, oder erst im Verlauf des Versuchs durch Arrosion infolge der häufig wiederholten Anlegung der Elektroden

zustande kam. Die Piaverletzung machte sich meist durch eine kleine Blutung bemerklich. Auf dieses Ereignis lässt sich wohl das stets unaufhaltsame Sinken der Erregbarkeit der Psychomotoren im zweiten, dritten, vierten, dreizehnten und wahrscheinlich auch im zwölften Versuch zurückführen. Das Sinken der Erregbarkeit fand stets bis unter die Norm statt, schwand nicht wieder und machte, wie oben erwähnt, den Eintritt oder die Fortdauer von Krämpfen unmöglich. Man könnte sich vorstellen, dass das Cocaïn, auf die unverletzte Pia gepinselt, in der Regel nur soweit resorbiert werden könne, dass es seine die Psychomotoren erregenden Eigenschaften äussert, dass es dagegen, wenn es Gelegenheit hat, unmittelbar infolge von Piaverletzung die Rindensubstanz zu berühren, sofort deprimierend wirke. Es kamen aber auch sonst noch Fälle von Herabsetzung der Rindenerregbarkeit ohne Piaverletzung vor, deren Gründe weniger klar liegen. Ihr Verlauf hat das Gemeinsame, dass sich die Verminderung der Erregbarkeit bei ihnen wieder ausgleicht; ferner fällt die Erregbarkeit nicht immer unter die Norm. Bei Aufpinselung von 10 % Cocaïnlösung ereignete es sich z. B. im fünften Versuch, dass die Erregbarkeit der Psychomotoren, die eben noch um 35 mm Rollenabstand über der Norm gestanden hatte, bei neuer Applikation der Lösung 60 Minuten nach Beginn des Experimentes plötzlich um 25 mm Rollenabstand minus sank. Nach 15 Minuten war sie wieder um 10 mm Rollenabstand plus gestiegen. Im siebenten Versuch fand Ähnliches nach Aufpinselung von 10 % Lösung 70 Minuten nach Beginn statt, nämlich Fallen

der Erregbarkeit der Psychomotoren von der Norm um 15 mm Rollenabstand minus. Nach 15 Minuten war sie wieder um 20 mm Rollenabstand plus gestiegen. Endlich beobachtete ich in den Versuchen mit subkutaner Injektion von Cocaïn, wenn ich am Schluss wie bei den vorigen Versuchen Cocaïnlösungen auf die psychomotorischen Centren direkt aufpinselte, regelmässig ein Sinken ihrer Erregbarkeit, so im neunten bei Anwendung von 4 % Lösung um 20 mm Rollenabstand minus, etwa 10 mm unter die Norm, im zehnten bei Anwendung von 10 % Lösung ebenfalls um 25 mm Rollenabstand minus, gerade bis zur Norm. In beiden Fällen glich sich in kurzer Zeit das Fallen der Erregbarkeit wieder aus, sodass dann auch spontane Krämpfe auftraten. Im zwölften und dreizehnten Versuch sank die Erregbarkeit der Psychomotoren um 20—30 mm Rollenabstand minus unter die Norm nach Aufpinselung von 5 % Cocaïnlösung, stieg aber dann nicht wieder; auch traten keine Krämpfe auf. Dies liegt offenbar im dreizehnten und wahrscheinlich auch im zwölften Versuch an Piaverletzungen, wenn ich auch beim letzteren keine solchen mit blossen Augen feststellen konnte. In den übrigen oben aufgezählten Fällen dagegen mit temporärer Herabsetzung der Erregbarkeit, welche in dieser Beziehung den Tumass'schen Versuchsresultaten an Hunden ähneln, kann von Piaverletzungen keine Rede sein. Es ist also zu konstatieren, dass unter Umständen auch bei Kaninchen eine deprimierende Wirkung von Cocaïnlösungen, welche direkt auf die psychomotorischen Centren bei unverletzter Pia appliciert worden sind, vorkommen kann.

Nach subkutaner Injektion von Cocaïnlösungen, bei Dosen von 0,0002—0,015 g. pro kg. Kaninchen, in den Versuchen 9—13 waren nur geringe Erhöhungen der Erregbarkeit der Psychomotoren zu bemerken, im neunten Versuch um 5—10 mm Rollenabstand plus, im zehnten um 20 mm, im elften um 5 mm, im zwölften keine, im dreizehnten um 5 mm. Sonstige Symptome von Cocaïnwirkung auf das Centralnervensystem waren deutliche Erregungserscheinungen der Psyche, die sich in Zittern, Umherschnüffeln, Löffelspitzen, Atmungsbeschleunigung, Schreckhaftigkeit, auch Zappeln und Schreien kundgab. Gurren im Leib zeigte oft Beschleunigung der Peristaltik an. Krämpfe traten bei den geringen Dosen nicht auf. Das Sinken der Erregbarkeit der Psychomotoren nach lokaler Aufpinselung von Cocaïn wurde schon besprochen.

Eine Vergleichung meiner Versuchsresultate an Kaninchen mit Tumass' Resultaten an Hunden zeigt augenscheinlich fast in allen Punkten eine grosse Verschiedenheit der lokalen Cocaïnwirkungen auf die Psychomotoren dieser Tiere. Während das Kaninchen schon bei Benetzung der psychomotorischen Centren mit 4 %, erst recht aber bei der mit 10 % Lösung deutliche Erregungssymptome der Centren kundgiebt, nimmt nach Tumass die Rindenerregbarkeit beim Hunde schon nach Aufpinselung sehr schwacher, selbst 0,005 % Lösungen, noch mehr von stärkeren vierprocentigen stets ab, ohne jemals vorher anzusteigen. Sinken der Rindenerregbarkeit nach lokaler Anwendung des Cocaïns auf die Rindencentren bei Kaninchen zeigte sich nur infolge von Piaverletzungen

und in den oben erwähnten besonderen Fällen. Offenbar ist ein bedeutender Unterschied in der Empfindlichkeit des Centralnervensystems beider Tiere gegen Cocaïn zu konstatieren, insofern als Hunde bedeutend empfindlicher sind als Kaninchen, eine Thatsache, die auch v. Anrep in seinen oben beschriebenen Versuchen feststellen konnte. Die grössere Empfindlichkeit der Hirnrinde des Hundes gegen Cocaïn dokumentiert sich augenscheinlich durch die Beobachtung, dass das lokal auf die motorische Rindensphäre gebrachte Cocaïn beim Hund sofort seine deprimierende Wirkung entfaltet, während es beim widerstandsfähigeren Kaninchen in der Regel nur Erregungssymptome hervorbringt, die in den normal ohne Piaverletzung abgelaufenen Fällen in Erhöhung der faradischen Rindenerregbarkeit und zuweilen in spontanen lokalisierten Krämpfen der Versuchsextremität bestehen. Tumass' fernere Versuche, in Unterdrückung oder Erschwerung der Erzeugung künstlicher durch Faradisation der Hirnrinde erhaltener epileptischer Krämpfe bestehend, mochten die zu diesem Zwecke angewandten Cocaïnlösungen subkutan oder lokal auf die Hirnrinde appliciert sein, konnten bei Kaninchen nicht nachgeprüft werden, weil diese selbst bei sehr starken auf die Hirnrinde wirkenden faradischen Strömen nicht in epileptische Krämpfe verfallen.

Eine Übereinstimmung der Versuchsresultate bei Hunden und Kaninchen besteht übrigens in zwei Punkten. Erstens wurde sowohl bei Hunden als bei Kaninchen nach subkutaner Injektion von Cocaïn ein Steigen der Erregbarkeit der psychomotorischen Centren beob-

achtet, abgesehen von dem anfänglichen geringen Fallen derselben bei Hunden. Zweitens stimmt die Beobachtung bei beiden Tieren überein, dass lokale Benetzung der motorischen Hirnrinde einen lokalen Effekt und keinen allgemeinen hat. Es führen jedoch zwei ganz entgegengesetzte Befunde zu dieser Gleichheit der Resultate. Tumass gelang es nämlich, bei Hunden artificielle epileptische Krämpfe durch lokale Benetzung der gereizten Rindenstelle mit Cocaïn zu unterdrücken, wobei andere motorische Rindenstellen und die weisse Substanz unter der mit Cocaïn behandelten Stelle zur Erzeugung von Krämpfen geeignet blieben. Bei Kaninchen hingegen traten nach lokaler Benetzung des psychomotorischen Centrums eines Vorderbeins öfter deutlich auf diese Extremität lokalisierte Krämpfe auf.

Versuch I.

Mittelgrosses graues Kaninchen, Schädel rechts trepaniert in Äthernarkose. Versuch ohne Cocaïn:

5^h 15^m bei 105 mm Rollenabstand starke Zuckung der linken Vorderpfote, bei 115 mm schwache Zuckung.

Nach Auftropfenlassen von 10 % Cocaïnlösung aus Tropfgläschen nach 5 Minuten bisweilen spontane Zukkungen in sämtlichen Extremitäten, besonders in den vorderen und in der Nackenmuskulatur. Vor jedem Versuch erneutes Auftropfen.

5^h 20^m bei 110 mm R.-A. starke Z., bei 120 schwache Z.
5^h 30^m „ 90 „ „ „ „ 100 „
5^h 35^m „ „ „ „ „ 150 „
5^h 37^m im Gebiet des Mundfacialis und der Vorderbeine klonische Zuckungen.

5h 40m bei 110 mm R.-A. starke Z., bei 100 schwache Z.
5h 45m Zähneknirschen, Zuckungen in den Vorderbeinen und der Facialisgegend.
5h 50m bei 100 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.
6h „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 5m „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 10m „ 100 „ „ „ „ 110 „

Versuch II.

Mittelgrosses, kräftiges graues Kaninchen rechts trepaniert ohne erhebliche Blutung. Die Pia erfuhr bei Abhebung der Dura eine etwa 2 mm lange Verletzung. Vorversuch:
5h 15m bei 130 mm R.-A. starke, bei 140 schwache Z.
Nach Aufpinselung von 10% Cocaïnlösung, die stets erneuert wird:
5h 20m bei 110 mm R.-A. starke, bei 120 schwache Z.
5h 30m „ 80 „ „ „ „ 90 „
5h 40m „ 80 „ „ „ „ 85 „
5h 45m „ 70 „ „ „ „ 80 „
5h 50m „ 70 „ „ „ „ 75 „
Linkes Vorderbeincentrum freigelegt. Vorversuch:
6h 20m bei 110 mm R.-A. starke, bei 120 schwache Z.
Nach Aufpinselung von 10% Cocaïnlösung, die immer erneuert wird:
6h 25m bei 100 mm R.-A. starke, bei 110 schwache Z.
6h 30m „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 35m „ 110 „ „ „ „ 115 „
6h 40–45m „ 90 „ „ „ „ 100 „
6h 50m „ 90 „ „ „ „ 100 „

Versuch III.

Grosses graugelbes Kaninchen rechts trepaniert. Vorversuch:

6h 10m bei 100 mm R.-A. starke, bei 105 schwache Z.
6h 20m „ 90 „ „ „ „ 95 „
6h 25m „ „ „ „ „ 90 „
6h 30m Aufpinselung von 10% Cocaïnlösung, die vor jedem Versuch erneuert wird.
6h 35m bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.
6h 45m „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 50m „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 55m „ 100 „ „ „ „ 105 „

Zuckungen nur in der Facialisgegend. Kleine Knochenblutung.

7h bei 100 mm R.-A. starke, bei 110 schwache Z.
7h 10m „ 100 „ „ „ „ 110 „

Jetzt Auftreten spontaner klonischer Zuckungen in den Vorderbeinen, besonders im linken.

7h 20m bei 115 mm R.-A. starke, bei 120 schwache Z.
7h 30m „ 115 „ „ „ „ 125 „

Pia verletzt. Darauf rasches Absinken der Erregbarkeit der psychomotorischen Centren.

Versuch IV.

Grosses graues Kaninchen rechts trepaniert ohne erhebliche Blutung. Liquor cerebro spinalis floss reichlich ab. Vorversuch:

6h bei 105 mm R.-A. starke, bei 115 schwache Z.
6h 5m „ 100 „ „ „ „ 110 „
6h 20m „ 100 „ „ „ „ 105 „

Aufpinselung von 10 % Cocaïnlösung. Nach 20 Minuten Zittern der linken Vorderpfote.

6^h 25^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.

Aufhören des Zitterns und Auftreten klonischer Zukkungen der Vorderpfoten und des Gesichts.

6^h 30^m Aufhören derselben.

6^h 35^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.

Blutung aus der verletzten Pia.

6^h 40^m bei 80 mm R.-A. starke, bei 90 schwache Z.

6^h 45^m „ 80 „ „ „ „ 90 „

6^h 50^m „ 75 „ „ „ „ 85 „

6^h 55^m „ 75 „ „ „ „ 85 „

7^h „ 75 „ „ „ „ 85 „

Schädel links trepaniert. Vorversuch an dem linken Vorderbeincentrum.

7^h 30^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 95 schwache Z.

7^h 35^m „ 90 „ „ „ „ 95 „

Aufpinselung von 10 % Cocaïnlösung.

7^h 40^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 95 schwache Z.

Einzelne spontane Zuckungen der Extremitäten und des Rumpfes.

Erneute Aufpinselung:

7^h 45^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.

7^h 50^m „ „ „ „ 100 „

Zuckungen bei Reizung nur in den Kau- und Gesichtsmuskeln, Pia verletzt. Spontane Zuckungen des Gesichts und der Vorderpfoten. Unruhe.

8^h bei R.-A. starke, bei 60 schwache Z.

Versuch V.

Grosses graues Kaninchen beiderseits trepaniert. Vorversuch. Pia rechts verletzt.

$6^h\ 45^m$ beiderseits bei 90 mm R.-A. schwache Zuckungen.

Linkerseits Aufpinselung von 10% Cocaïnlösung. Die rechte Pfote zeigt:

$6^h\ 50^m$ bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.

Die rechte Pfote zittert spontan. Das Zittern hört bei schwacher Reizung auf. Neue Pinselung.

$6^h\ 55^m$ bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.

Fortdauernde klonische synchrome Zuckungen beider Vorderbeine.

7^h—$7^h\ 10^m$ bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schw. Z.
$7^h\ 15^m$—$7^h\ 25^m$ „ 100 „ „ „ „ 110 „
$7^h\ 30^m$—bei 105 mm R.-A. starke, bei 115 schwache Z.

(Die linke Pfote zuckt schwach bei 80 mm Rollenabstand.)

$7^h\ 35^m$ bei 115 mm R.-A. starke, bei 125 schwache Z.

Erneute Aufpinselung. Die klonischen Zuckungen werden häufiger.

$7^h\ 45^m$ bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.
$7^h\ 50^m$ „ 95 „ „ „ „ 105 „
8^h „ 100 „ „ „ „ 110 „

Versuch VI.

Grosses graues Kaninchen links trepaniert. Vorversuch:

$6^h\ 25^m$ bei 80 mm R.-A. starke, bei 90 schwache Z.
$6^h\ 30^m$ „ 80 „ „ „ „ 90 „
$6^h\ 32^m$ „ Aufpinselung von 4% Cocaïnlösung.

6^h 35—40^m bei 80 mm R.-A. starke, bei 90 schwache Z.
Neue Aufpinselung.
6^h 45—55^m bei 75 mm R.-A. starke, bei 85 schwache Z.
Neue Aufpinselung. Gleich darauf spontane Zuckungen der rechten Vorderpfote.
7^h bei 70 mm R.-A. starke, bei 80 schwache Z.
7^h 5^m „ 90 „ „ „ „ 100 „
Die spontanen Zuckungen treten nur noch unmittelbar nach Reizung auf.
7^h 10—30^m bei 70 mm R.-A. starke, bei 85 schwache Z.
7^h 35^m „ 75 „ „ „ „ 85 „
7^h 40^m „ 75 „ „ „ „ 85 „
Neue Aufpinselung.
7^h 33^m bei 65 mm R.-A. starke, bei 75 schwache Z.
7^h 50—55^m „ 70 „ „ „ „ 80 „
8^h „ 70 „ „ „ „ 80 „
Neue Aufpinselung.
8^h 5^m bei 70 mm R.-A. starke, bei 80 schwache Z.
8^h 10^m „ 65 „ „ „ „ 75 „
8^h 15^m „ 65 „ „ „ „ 75 „
Neue Aufpinselung.
7^h 20^m bei 90 mm R.-A. starke, bei 100 schwache Z.
Spontane Zuckungen.
8^h 25^m bei 80 mm R.-A. starke, bei 90 schwache Z.
8^h 30^m „ 80 „ „ „ „ 90 „
8^h 35—40^m „ 75 „ „ „ „ 85 „

Versuch VII.

Mittelgrosses weisses Kaninchen unter ziemlich starker Blutung des Knochens, beiderseits trepaniert. Vorversuch:

6^h—6^h 10^m beiderseits bei 85 mm R.-A. schwache Z.
6^h 13^m rechterseits Aufpinselung von 4 % Cocaïnlösung.
6^h 15^m schwache Zuckung des linken Beins 85, des rechten bei 85 mm.
6^h 20^m bei 90 mm R.-A. schwache Z. l., bei 85 schwache Z. r.
6^h 25^m „ 80 „ „ „ „ 85 „
Zittern der linken Pfote, das bald aufhörte.
6^h 35^m bei 85 mm R.-A. schwache Z. l., bei 85 schwache Z. r.
Neue Aufpinselung rechts. Gleich darauf spontane Zuckungen der linken Pfote.
6^h 40^m bei 85 mm R.-A. schw. Z. l., bei 85 schw. Z. r.
6^h 45—50^m „ 80 „ „ „ „ 90 „
6^h 55^m „ 70 „ „ „ „ 85 „
7^h „ 65 „ „ „ „ 80 „
Neue Aufpinselung rechts.
7^h 5—15^m bei 80 mm R.-A. schw. Z. l., bei 100 schw. Z. r.
7^h 20—25^m „ 80 „ „ „ „ 80 „
7^h 30^m rechts 10 % Cocaïnlösung aufgepinselt.
7^h 33^m bei 65 mm R.-A. schwache Z. l., bei 80 schwache Z. r.
7^h 40^m „ 70 „ „ „ „ 80 „
7^h 45^m schwache Zuckung des linken Beins bei 75, des rechten bei 80.
7^h 50^m bei 85 mm R.-A. schwache Z. l., bei 85 schwache Z. r.
Neue Aufpinselung rechts von 10 % Cocaïnlösung.
7^h 55^m bei 80 mm R.-A. schwache Z. l., bei 80 schwache Z. r.
Spontane Zuckungen aller 4 Extremitäten.
8^h—8^h 10^m bei 75 mm R.-A. schw. Z. l., bei 70 sch. Z. r.
Die spontanen Zuckungen hören auf.

Versuch VIII.

Mittelgrosses graues Kaninchen ohne erhebliche Blu-

tung, beiderseits trepaniert. Links infolge zu starken Zuges an der Dura etwas Injektion der Pia. Das rechte Bein zittert $^1/_2$ Minute lang. Vorversuch:

6^h 5—10^m schwache Zuckung des linken Beins bei 65, des rechten bei 65.

6^h 13^m rechts 4 % Cocaïnlösung aufgepinselt.

6^h 15^m bei 60 mm R.-A. schwache Z. l., bei 70 schwache Z. r.

6^h 20^m „ 50 „ „ „ „ 60 „

6^h 25^m „ 55 „ „ „ „ 60 „

6^h 20^m „ 70 „ „ „ „ 75 „

Das linke Bein zuckt zuweilen auch spontan.

6^h 35^m bei 65 mm R.-A. schwache Z. l., bei 65 schwache Z. r.

Beide Pfoten zittern periodisch gleichzeitig, nachdem die linke meist angefangen hat, etwa 2 Sekunden vorher.

6^h 50—55^m bei 70 mm R.-A. schw. Z. l., bei 70 schw. Z. r.

Aufpinselung rechts erneuert.

7^h bei 65 mm R.-A. schwache Z. l., bei 65 schwache Z. r.

7^h 5^m „ 70 „ „ „ „ 65 „

7^h 10^m „ 70 „ „ „

Versuch IX.

Mittelgrosses graues Kaninchen von 2 kg Gewicht ohne erhebliche Blutung, rechts trepaniert. Vorversuch:

7^h—7^h 5^m bei 80—85 mm ansteigend schwache Zuckungen der linken Pfote.

7^h 6^m subkutane Injektion von 0,1 ccm 0,4 % Cocaïnlösung, 0,0002 g pro kg Tier.

7^h 15^m bei 90 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

7^h 20^m „ 85 „ „ „ „

Atmung schnarchend, vertieft. Das Tier ist lebhaft erregt, was es durch neugieriges Umherschnüffeln kundgiebt.

7^h 25^m bei 85 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

7^h 30^m „ 80 „ „ „ „

Gurren im Leibe.

7^h 35^m bei 75 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

7^h 40^m neue Injektion von 0,1 ccm Lösung.

7^h 45^m bei 80 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

7^h 50^m „ 90 „ „ „ „

7^h 55^m „ 80 „ „ „ „

8^h „ 90 „ „ „ „

Neue Injektion von 0,3 ccm Lösung.

8^h 5^m bei 80 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.

8^h $10—15^m$ „ 90 „ „ „ „

8^h 20^m „ 95 „ „ „ „

8^h 25^m 4 % Cocaïnlösung auf das psychomotorische Centrum gepinselt.

8^h 30^m bei 75 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

Neue Pinselung. Bald darauf spontane Zuckungen in der linken Vorderpfote.

8^h 35^m bei 85 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

8^h 40^m „ 80 „ „ „ „

Versuch X.

Mittelgrosses $2^1/_4$ kg schweres graues Kaninchen, rechts trepaniert.

5^h 50^m bei 70 mm Rollenabstand schwache Zuckungen der linken Pfote. Injektion subkutan von 0,05 ccm 4 % Cocaïnlösung, ungefähr 0,001 g pro kg Tier.

5h 55m bei 85 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
5h 57m Gurren im Leib. Das Tier wird erregt. Die Atmung ist beschleunigt. Vereinzelte Zuckungen in Gesicht und Hinterbeinen.
6h bei 85 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
6h 5m „ 85 „ „ „ „
6h 15m „ 80 „ „ „ „
6h 20m „ 85 „ „ „ „
6h 27m Injektion von 0,2 ccm = 0,004 pro kg.
6h 30m bei 90 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.
6h 35m „ 90 „ „ „ „
6h 40—45m „ 95 „ „ „ „
Aufpinselung von 10 % Cocaïnlösung auf das motorische Rindenfeld.
6h 50m bei 70 mm Rollenabstand schwache Zuckungen. Zuckungen spontan in Gesicht und Hinterbeinen.
6h 55m bei 80 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.
7h—7h 5m „ 90 „ „ „ „
Spontane Zuckungen im linken Vorder- und rechten Hinterbein.
7h 15m bei 90 mm Rollenabstand schwache Zuckungen. Neue Aufpinselung.
7h 20m bei 90 mm Rollenabstand schwache Zuckungen. Spontane Zuckungen aller 4 Extremitäten.
7h 25m bei 90 mm Rollenabstand schwache Zuckungen. Die spontanen Zuckungen werden häufiger, etwa 30 in der Minute.
7h 30m bei 80 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.
7h 40—45m „ 95 „ „ „ „
Die Frequenz der Zuckungen hat abgenommen.

Versuch XI.

Grosses weisses Kaninchen von 2350 g Gewicht, rechts trepaniert.

6^h 40^m bei 75 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
7^h „ 80 „ „ „ „
6^h 45^m gelang es auch bei Rollenabstand 0 nicht, epileptische Krämpfe hervorzurufen.
7^h 3^m subkutane Injektion von 0,35 ccm 4% Cocaïnlösung, 0,005 pro kg.
7^h 8^m bei 85 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.
7^h $15—20^m$ „ 80 „ „ „ „
7^h 23^m neue Injektion von 0,35 ccm.
7^h $25—30^m$ bei 85 mm Rollenabst. schwache Zuckungen.
7^h 35^m „ 85 „ „ „ „
7^h 45^m „ 80 „ „ „ „

An Vergiftungserscheinungen wurde Beschleunigung der Atmung und Schreckhaftigkeit des Tieres beobachtet.

Versuch XII.

Kleines weisses Kaninchen von 1,75 kg Gewicht, rechts trepaniert.

12^h $25—45^m$ bei 70—80 mm R.-A. schwache Zuckungen meist der linken Facialisgegend, zuweilen des linken Vorderbeins. Injektion subkutan von 0,2 ccm 5% Cocaïnlösung, 0,005 circa pro kg. Das Tier zittert, wird erregt, die Atmung beschleunigt.
12^h $50—55^m$ bei 70—80 mm R.-A. schwache Zuckungen der Zehen der linken Vorderpfote.
$1^h—1^h$ 5^m bei 70—80 mm R.-A. schwache Zuckungen.
1^h 10^m „ 75 „ „ „ „

1h 20m bei 75 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
1h 25m „ 80 „ „ „ „

Aufpinselung von 5 % Cocaïnlösung auf das motorische Rindenfeld.

1h 30—35m bei 55—65 mm R.-A. schwache Zuckungen.
1h 40m „ 60 „ „ „ „
1h 45m „ 55 „ „ „ „

Lebhaftes Gurren im Leib.

1h 50m bei 50 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

Versuch XIII.

Kleines weisses Kaninchen von 2 kg Gewicht, rechts trepaniert.

12h 40—45m bei 60—75 mm Rollenabstand ansteigend schwache Zuckungen der linken Pfote.

12h 50m bei 70 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

12h 55m Injektion subkutan von 0,3 ccm 5 % Cocaïnlösung, 0,0075 pro kg. 1 Minute darauf wird das Tier erregt, zittert, atmet beschleunigt.

1h 5m bei 80 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
1h 10m „ 75 „ „ „ „
1h 20m „ 75 „ „ „ „
1h 25m „ 75 „ „ „ „

1h 20m 0,1 ccm 5 % Cocaïnlösung injiciert. Die Erregung des Tieres nimmt zu.

1h 35m bei 70 mm R.-A. schwache Zuckungen.
1h 40—45m „ 70—75 „ „ „ „

1h 45m 0,1 ccm Lösung injiciert.

1h 50m bei 70 mm Rollenabstand schwache Zuckungen. Die Erregung des Tieres nimmt zu. Keine Krämpfe.

1^{h} 55^{m} bei 70 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.
1^{h} 58^{m} Aufpinselung von 5 % Cocaïnlösung auf das motorische Rindenfeld. Pia verletzt.
2^{h}—2^{h} 5^{m} bei 40—50 mm R.-A. schwache Zuckungen. Das Tier schreit, zappelt.
2^{h} 10^{m} bei 45 mm Rollenabstand schwache Zuckungen.

Es sei mir nun gestattet, noch kurz 3 Versuche zu besprechen, die ich nach dem Vorgang von Kobert (1887) mit Hyoscin an Kaninchen machte, um die Wirkung dieses Alkaloids auf die motorischen Rindencentren dieser Tiere festzustellen.

Kobert fand bereits, dass das Hyoscin, welches bei gesunden Menschen wenig, bei aufgeregten Geisteskranken und an motorischen Reizerscheinungen, wie Paralysis agitans, Intentionszittern, alkoholischem Tremor leidenden sehr stark beruhigend wirkt, bei Hunden und Kaninchen gar keinen Einfluss auf das Centralnervensystem zeigt. Ich will seine Versuche kurz anführen.

Einem grossen Hunde wird die motorische Zone, die Regio cruciata freigelegt. Vor Beginn des Versuches lassen sich bei einmaliger kurzer Reizung mit dem faradischen Strom beim Spiralenabstand von 85 mm starke epileptische Krämpfe von 2 Minuten Dauer erzielen. Nachdem sich der Hund vom Anfall erholt hat, wird ihm 0,1 g Hyoscinum hydrochloricum injiciert. 10 Minuten nach der Injektion wird bei demselben Spiralenabstand gereizt. Es treten wieder Krämpfe von derselben Dauer und Intensität auf. Auch nach noch zweimal wiederholter Injektion von 0,1 g können nur Krämpfe beim Abstand von 85 mm erzielt werden, während bei weiterem Abstande der Spiralen die faradische Reizung

gar keinen Effekt hat. Dieser Versuch zeigt also, dass die elektrische Erregbarkeit beim normalen Hund für die motorische Zone durch das Hyoscin nicht im Geringsten beeinflusst wird.

Auch ein kleines Kaninchen, welches subkutan 200 mg Hyoscin erhalten hatte, zeigte weder Depression noch Exaltation. Es frass ruhig weiter und hatte den Anschein eines völlig normalen Tieres.

Man würde also, wenn man nur an Tieren Versuche mit Hyoscin angestellt hätte, zu ganz falschen Schlussfolgerungen verleitet worden sein.

Meine Versuche mit Hyoscinum hydrobromium weisen, zumal da sie mit viel geringeren Dosen angestellt worden sind, keine wesentlich anderen Resultate auf. Es wurde wie in den Cocaïnversuchen die Erregbarkeit der motorischen Rindenzone mit dem Schlittenapparat bestimmt. In Versuch 1 und 2, wo subkutane Injektion von $^1/_{25}$ und $^1/_5$ mg Hyoscin angewandt wurde, beobachtete ich zwar eine Erhöhung des Rollenabstandes bis zu 1 ccm, doch ist diese wohl mehr auf Zufälligkeiten zurückzuführen, wie sie bei der überhaupt noch etwas rohen Versuchsmethode leicht möglich sind. Auf letzteren Punkt komme ich noch zurück.

In Versuch 3 nach lokaler Applikation von 0,05 % Hyoscinlösung auf die motorischen Rindencentren fand fast keine Änderung der Erregbarkeit statt.

Versuch I.

Kleines graues Kaninchen ohne erhebliche Blutung, links trepaniert. Pia verletzt.

11^h $30—35^m$ bei 140—145 mm R.-A. Minimalz. d. r. Pfote.

11^h 40^m „ 145 mm „ „ „

$11^h\ 50^m$ $^1/_{50}$ mg Hyoscin subkutan injiciert.
$11^h\ 55^m$ bei 160 mm R.-A. Minimalz. d. r. Pfote.
12^h „ 160 „ „ „ „
$12^h\ 5—10^m$ „ 150 „ (160 anfangs) „
$12^h\ 15^m$ „ 150 „ R.-A. Minimalz. „
$12^h\ 20^m$ $^1/_{30}$ mg Hyoscin injiciert.
$12^h\ 25—30^m$ bei 140 mm R.-A. Minimalz. der r. Pfote.
$12^h\ 35—50^m$ „ 150 (160 anfangs) „
$12^h\ 15^m$ „ 150 mm R.-A. Minimalz. „

Versuch II.

Mittelgrosses weisses Kaninchen, rechts trepaniert.
$11^h\ 30—35^m$ bei 135—140 mm R.-A. ansteigend Minimalzuckung der Zehen der linken Pfote.
$11^h\ 40^m$ bei 140 mm R.-A. Minimalz. der linken Pfote.
$11^h\ 45^m$ 0,1 mg Hyoscin eingespritzt.
$11^h\ 50^m$ bei 140 mm R.-A. Minimalz. d. l. Pfote.
$11^h\ 55^m$ „ 140 „ „ „ „
$22^h—12^h\ 5^m$ „ 145 „ „ „ „
$12^h\ 10^m—12^h\ 15^m$ „ 150 „ „ „ „
$12^h\ 15^m$ Injektion von 0,1 mg.
$12^h\ 20—25^m$ bei 135 mm R.-A. Minimalzuckung.
$12^h\ 30—35^m$ „ 155—135 „ „ absteigend.
$12^h\ 40^m$ „ 135—130 „ „ „
$12^h\ 45^m$ „ 145—120 „ „ „

Versuch III.

Kleines graues Kaninchen, rechts trepaniert. Kleine Piaverletzung.
$5^h\ 25^m$ bei 120 mm R.-A. Minimalz. d. linken Kopfnickers.
$5^h\ 35^m$ bei 120 mm R.-A. Minimalz. d. linken Kopfnickers.
$5^h\ 45^m$ 0,05 % Hyoscinlösung auf d. mot. Zone gepinselt.
$5^h\ 50^m$ bei 125 mm R.-A. Minimalz. d. l. Kopfnickers.

5^h 55—50^m	bei 120 mm	R.-A.	Minimalz.	d. l.	Kopfnickers.	
6^h 5^m	„ 120 „	„	„	„	„	„
6^h 10^m	„ 120 „	„	„	„	„	„
6^h 15^m	„ 120 „	„	„	„	„	„

Zum Schluss will ich versuchen, die Zufälligkeiten zu schildern, denen derartige Reizversuche am blossgelegten motorischen Rindengebiet mit faradischen Strömen ausgesetzt sind.

Zunächst wechselt die Reizbarkeit der Hirnrinde unter den verschiedensten Einflüssen. Kleine Blutverluste erhöhen dieselbe, starke schwächen sie (Munk und Orschansky). Letzteres vermag auch Abkühlung der Hirnrinde (François Franck und Pitres), ferner Reizung sensibler Nerven (Bubnoff und Heidenhain). Endlich konstatierte Tumass und Rosenbach, dass die motorischen Ganglienzellen die Fähigkeit besitzen, in einen Zustand der Erregung nach auf sie ausgeübtem starken Reiz überzugehen und darauf auf schwächere Reize zu reagieren, auf welche vorher keine Reaktion erfolgte. Tumass bemerkte ferner, dass die Centren, auch als sie bedeutend an Erregbarkeit durch die Cocaïnbepinselung eingebüsst hatten, doch diese Grundeigenschaften bewahrten. In 4 Controllversuchen an Kaninchen konnte ich verschiedene dieser Beobachtungen bestätigen. Nach etwa 20 Minuten bemerkte ich stets ein Steigen der Erregbarkeit der Centren, welches sich durch Vermehrung des Rollenabstandes um 1 cm, in zwei Fällen sogar um 3 cm ausdrückte. In letzteren fanden mässige Blutungen statt. Bei allen Versuchen, auch denen mit Anwendung der Alkaloide, Cocaïn und Hyoscin, konnte

ich Tumass' oben erwähnte Beobachtungen bekräftigt sehen, besonders im Beginne, wenn die Centren noch nicht ermüdet waren. In den Controllversuchen nahm ferner die Erregbarkeit der Centren etwa nach 40 Minuten wieder ab; nach 60 Minuten musste der Rollenabstand sogar um 2—3 cm unter den anfänglichen vermindert werden. Dies lag offenbar daran, dass ich die Centren in einem Versuch überhaupt nicht, in den anderen mit in physiologische Kochsalzlösung von Zimmertemperatur getauchten Wattebäuschen bedeckte. Sicherlich bewirkten diese Massnahmen eine Abkühlung der Hirnrinde. In den Cocaïn- und Hyoscinversuchen bedeckte ich während der Pausen die Hirnoberfläche mit der Haut, sodass die oben genannte Schädlichkeit nicht in dem Masse einwirken konnte.

Andererseits ist sicherlich der faradische Schlittenapparat zur genauen Beurteilung der feinen Veränderungen der Rindenerregbarkeit unzulänglich. Alle Fehlerquellen zu ermitteln, ist sehr schwierig. Deren birgt die bis jetzt gebräuchliche Untersuchungsmethode auf Hirnerregbarkeit offenbar eine grosse Anzahl.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Leubuscher für die gütige Überlassung dieser Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung bei derselben, Herrn Hofrat Prof. Dr. Biedermann, Herrn Prof. Dr. Binswanger und Herrn Prof. Dr. Stintzing für Überlassung der Apparate und Laboratorien meinen besten Dank auszusprechen.